

· 临床报道 ·

耳针压丸联合生脉胶囊改善血液透析患者口渴及低血压的多中心随机对照研究

曹钊¹, 刘福生², 任可², 钟剑¹, 王玫¹, 魏宇¹, 张云凤¹, 王欢¹, 王薇薇¹, 李春辉^{1,3}, 王平^{1,3},
张蕊⁴, 刘锦¹, 邱模炎⁵

(¹北京中医药大学东直门医院, 北京 100700; ²北京中医药大学东方医院, 北京 100078; ³北京中医药大学, 北京 100029; ⁴北京市第一中西医结合医院, 北京 100026; ⁵中国中医科学院望京医院, 北京 100102)

摘要: 目的: 评价耳针压丸联合生脉胶囊治疗维持性血液透析(MHD)患者口渴及透析中低血压(IDH)的疗效。方法: 本研究采用前瞻性、多中心、随机对照、交叉设计的研究方法。运用随机数字表法将来自北京中医药大学东直门医院、北京中医药大学东方医院和中国中医科学院望京医院、北京市第一中西医结合医院4家医院血液透析中心符合纳入标准的144例MHD患者随机分两组, 在规律血液透析的基础上, 两组均采用西医常规治疗方法, 试验组加用耳针压丸联合生脉胶囊治疗, 对照组只采用西医常规治疗方法。第一阶段治疗8周, 结束后随访8周(含洗脱期), 随访期间两组仅采用西医常规治疗方法。基于交叉试验原则, 第一阶段随访结束后进行第二阶段的观察。评价两组间口渴程度和IDH的发生及对血液透析的影响。结果: 试验组改善MHD患者口渴程度优于对照组($P < 0.05$); 试验组在IDH的发生率、西医干预率、因低血压中断透析发生率和未完成超滤脱水量发生率方面优于对照组($P < 0.05$)。两组在 spKT/V 和URR方面差异无统计学意义。结论: 耳针压丸联合生脉胶囊方案可缓解MHD患者口渴症状, 降低IDH的发生率, 有助于减少因IDH导致的西医干预和中断血液透析次数, 有利于完成目标超滤脱水量, 治疗方法具有简便、安全的特点。

关键词: 耳针压丸; 生脉胶囊; 血液透析; 口渴; 透析中低血压; 多中心随机对照研究

基金资助: 北京中医药大学校级自主选题项目(No.2013-ZYLC-003, No.2017-JYB-JS-101)

Ear-acupoint pressing associated with Shengmai Capsule for improving thirst and hypotension in patients with hemodialysis: A clinical multi-center randomized controlled trial

CAO Po¹, LIU Fu-sheng², REN Ke², ZHONG Jian¹, WANG Mei¹, WEI Yu¹, ZHANG Yun-feng¹, WANG Huan¹,
WANG Wei-wei¹, LI Chun-hui^{1,3}, WANG Ping^{1,3}, ZHANG Rui⁴, LIU Jin¹, QIU Mo-tan⁵

(¹Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China; ²Dongfang Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China; ³Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; ⁴Beijing First Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Beijing 100026, China; ⁵Wangjing Hospital of CACMS, Beijing 100102, China)

Abstract: Objective: To observe the effects of Ear-acupoint pressing associated with Shengmai Capsule on relieving thirst and intradialytic hypotension in patients with hemodialysis. Methods: The prospective, multi-center, randomized controlled trial and crossover design were conducted. According to inclusion criteria, 144 patients who were from four centers included Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Dongfang Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Wangjing Hospital of CACMS, Beijing First Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine with maintenance hemodialysis were randomly divided into two groups. Based on the regular hemodialysis, both group were adopted with western conventional treatment methods, the experimental group was treated with ear-acupoint pressing associated with Shengmai Capsule additional in the treatment stage, and The control group only used western medicine control methods. The first stage included 8 weeks of treatment, after the end, it had 8 weeks follow-up period (including washout period), and two groups were adopted with conventional western medicine treatment only during the follow-up period. Based on the principle of cross-over trial, after the first phase of the follow-up, the second phase of the observation started. Evaluation the degree of

通讯作者: 刘福生, 北京市丰台区方庄芳星园一区6号北京中医药大学东方医院急诊科, 邮编: 100078, 电话: 010-67662467
E-mail: hmzxs217@163.com

thirsty, IDH occurrence and effects on hemodialysis. Results: The experimental group could relieve the degree of thirst of dialysis patients more than the control group ($P < 0.05$). The experimental group was better than the control group as IDH occurrence rate, western medicine intervention rate, interrupted dialysis by intradialytic hypotension rate and the incidence of unfinished amount of ultrafiltration dehydration incidence rate ($P < 0.05$). There were no differences in spKT/V and URR between the two groups. Conclusion: Ear-acupoint pressing associated with Shengmai Capsule therapy relieves the degree of thirst of dialysis patients, reduces the IDH occurrence rate, bring down the times of western medicine intervention and interruption of hemodialysis and improves the amount of ultrafiltration dehydration target completion, with the characteristic of treatment is simple and safe.

Key words: Ear-acupoint pressing; Shengmai Capsule; Hemodialysis; Thirst; Intradialytic hypotension; Multi-center randomized controlled trial

Funding: Independent Selected Subjects Program of Beijing University of Chinese Medicine (No.2013-ZYLC-003, No.2017-JYB-JS-101)

维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)是终末期肾脏病患者重要的治疗方法。长期透析给患者维持生命的同时也伴有多种并发症。口渴是常见且极其顽固的并发症之一,文献报道口渴在MHD患者的患病率为68.9%~86.0%^[1]。口渴难忍引起MHD患者不自觉饮水增多,导致透析间期体质量和透析超滤脱水量的增加,易引起透析中低血压(intradialytic hypotension, IDH)的发生。IDH是MHD过程中最常见的急性并发症之一,其发生率为15%~50%^[2],与心血管疾病的发生密切相关^[3],严重时威胁患者的生命,常导致血液透析中断和设定透析超滤量不能完成,降低透析质量,从而影响透析患者的生活质量和预后^[4]。预防、尽早发现和及时处理IDH对提高血液透析质量具有重要意义。IDH属于中医“厥脱证”范畴,文献^[5]及研究^[6]表明生脉制剂具有防治IDH的作用,课题组前期研究显示,耳针压丸可以改善MHD患者口渴^[7]症状和生脉胶囊可以降低IDH的发生率^[8]。在前期研究的基础上,本课题组进一步采用多中心、随机、对照的方法评价耳针压丸联合口服生脉胶囊改善MHD患者口渴和IDH的疗效,报道如下。

资料

1. 病例来源及医学伦理审查 144例MHD患者分别来自2013年9月至2015年12月在北京中医药大学东直门医院、北京中医药大学东方医院、中国中医科学院望京医院、北京市第一中西医结合医院共4家医院血液净化中心规律透析的患者。本研究经北京中医药大学东直门医院医学伦理委员会批准通过(批准号: ECPJ-BDY-2014-20)。

2. 诊断标准 ①透析充分性诊断标准:参照中华人民共和国卫生部颁布的《血液净化标准操作规程(2010版)》^[9]中的标准,单室尿素清除指数(single pool Kt/V, spKt/V) ≥ 1.2 和尿素氮下降率(urea nitrogen reduction rate, URR) $\geq 65\%$ 为达标。②IDH的诊断标准:参照中华人民共和国卫生部颁布的《血液净化标准操作规程(2010版)》^[9]中“IDH防治标准操作规程”的诊断标准制定如下:收缩压降低 $>20\text{mmHg}$;平均动脉压降低 $>10\text{mmHg}$ 并伴有低血压症状,满足1项即可诊断。

3. 纳入标准 ①在血液净化中心规律血液透析(2~4次/周,下同) ≥ 3 个月;②符合透析充分性但存在口渴及IDH的患者,中医证型以气阴两虚为主;③年龄在18~80岁之间,病情基本平稳;④具有较好的治疗依从性,签署知情同意书。

4. 排除标准 ①患者在血液净化中心规律透析 <3 个月;②近3个月内有急性左心力衰竭、慢性支气管炎急性发作、脑血管意外失语、重症感染等急性加重因素者或观察期间血压、血糖控制不理想者;③严重的听力障碍、语言表达障碍及精神不正常,无法合作或不签署知情同意书者;④对耳穴胶贴和生脉胶囊过敏者及其他不良反应者。

方法

1. 研究设计及分组方法 本研究采用前瞻性、多中心、随机对照、交叉设计的研究方法。采用随机数字表的方法对符合纳入标准的144例患者随机分为试验组和对照组。在常规透析的基础上,两组均采用西医常规治疗方法,试验组加用耳针压丸联合生脉胶囊治疗。本研究观察8周,结束后随访8周(含洗脱期),随访期间两组仅采用西医常规治疗方法。基于交叉试验原则,第一阶段随访结束后进行第二阶段的观察。即两组交换处理方法,疗程和随访观察时间一致。

2. 治疗方法

2.1 常规血液透析方法 血管通路采用动静脉内瘘,透析器采用三醋酸纤维膜透析器,抗凝剂采用最小全身肝素法,普通肝素首剂 $37.5\sim 62.5\text{U/kg}$,维持量 $500\sim 1\ 000\text{U/h}$;有出血倾向的患者采用低分子肝素首剂 $3\ 000\text{U}$,血流量为 $200\sim 300\text{mL/min}$,透析方案为2~3次/周,4h/次。

2.2 西医防治IDH方法 根据中华人民共和国卫生部颁布的《血液净化标准操作规程(2010版)》^[9]中“IDH防治标准操作规程流程”制定如下:①IDH紧急处理措施:取头低仰卧位;减慢血流速,降低超滤率或停止超滤;补充 0.9% 氯化钠溶液 $100\sim 200\text{mL}$,或静推 50% 葡萄糖注射液 60mL ;必要时给予吸氧。②预防IDH发生的方法:高血压患者调整降压药剂量和给药时间;控制透析间期体质量增加 $<5\%$;调整干体质量;采用容量超滤控制的透析机;钠浓度梯度透析;透析液温度控制在 $35.0\sim 35.5^\circ\text{C}$;透析中禁止进食。

2.3 耳针压丸联合生脉胶囊治疗 耳针压丸法采用选取渴点、口、交感、内分泌、神门。 75% 乙醇棉球擦拭全耳去除脱屑,再用干棉球擦干。操作者用耳穴探测针找到上述穴点,选准穴位,并将带有王不留行籽 $0.5\text{cm}\times 0.5\text{cm}$ 的胶布贴压于穴位。以患者感到酸、胀、麻、痛、热等感,耳廓表面红晕充血为度,但能忍受。按揉时间持续约 1min ,第1次由医师示范操作,使患者正

表4 两组间透析充分性的比较($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组(69例)			试验组(67例)			F值	P值
	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值		
spKt/V	1.43±0.31	1.47±0.43	-0.05±0.46	1.40±0.26	1.48±0.44	-0.08±0.44	0.424	0.581
URR(%)	68.23±9.57	69.15±7.45	-0.92±7.90	68.62±8.18	69.89±8.93	-1.26±8.75	0.114	0.359

确掌握, 3~5次/d, 每次取一侧耳穴, 3~7d后取另一侧耳穴^[7]; 生脉胶囊生脉胶囊(正大青春宝药业有限公司, 批号: 1306002, 规格: 0.3g/粒×80粒, 成分: 红参、麦冬、五味子) 3粒/次, 3次/d。

3. 疗效评价

3.1 口渴评价标准 口渴程度评定采用口渴程度评分表(XQ)^[7]评分, 于0、1、2、3、4、5、6、7、8周透析治疗日时, 患者提前1 h到达透析室, 休息20min后进行XQ评分。

3.2 疗效及安全性指标 ①透析充分性的评价指标: spKt/V和URR值于入选时监测1次, 2个疗程结束时、随访期满时各监测1次。spKt/V≥1.2, URR≥65%为达标。②透析过程中西医干预次数。③中断透析治疗次数。④未完成设定超滤量次数。⑤安全性: 监测研究过程中过敏、皮肤破溃等不良反应。

3.3 IDH监测 透析前测量血压, 透析过程中常规每60min测血压1次, 发生低血压时连续监测血压, 直至血压正常为止, 记录轻、中、重度低血压发生情况。

4. 统计学方法 应用SPSS 20.0统计软件分析资料, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 符合正态分布且方差齐的计量资料组间比较采用t检验, 不符合正态分布采用非参数检验; 计数资料或率的比较采用卡方检验, P<0.05为差异具有统计学意义。

结果

1. 基本情况 本研究共纳入病例144例, 随机分为试验组和对照组, 研究过程中脱落8例, 脱落率为5.56%, 符合研究设计规定的脱落率控制在20%以内。对数据完整的136例患者进行分析, 具体见表1。组间在性别、年龄、透析龄、原发病组成方面差异无统计学差异, 基线具有可比性。

表1 两组间基线数据比较

项目	对照组(69例)	试验组(67例)	$\chi^2/F/Z$ 值	P值
性别(男:女)	32:37	27:40	0.511	0.494
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	58.0±12.0	58.6±13.1	1.911	0.776
透析龄($\bar{x} \pm s$, 月)	62.28±12.0	72.55±66.06	-1.080	0.280
原发病多囊肾(例)	3	5	0.166	0.490
糖尿病肾病(例)	17	16	0.011	0.918
高血压继发肾损害(例)	20	12	2.317	0.128
慢性肾小球肾炎(例)	10	13	0.583	0.445
IgA肾病(例)	5	2	0.542	0.441
其他(例)	14	19	1.204	0.272

2. 口渴程度评分 见表2。试验组和对照组口渴程度XQ评分治疗前后差值比较, 差异有统计学意义(P<0.05)。

表2 两组口渴程度XQ评分对比($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	治疗前	治疗后	差值
对照组	69	22.72±17.35	18.50±14.37	4.22±10.48
试验组	67	22.74±17.26	14.29±11.20	8.46±13.23*

注: 与对照组比较, *P<0.05。下表同。

3. IDH的发生率及程度对比 见表3。试验组IDH发生率为51.15%, 对照组发生率为59.45%, 对照组IDH发生率显著高于试验组(P<0.05)。IDH的严重程度决定是否需要及时干预, 两组间发生IDH后西医干预次数和中断透析次数差异亦存在统计学意义(P<0.05); IDH发生导致未完成设定超滤量, 两组间在未完成超滤量方面对照组高于试验组(P<0.05)。

表3 两组间IDH的比较[次数(%)]

项目	对照组(69例)	试验组(67例)
透析总次数	1 608	1 656
IDH发生	956 (59.45)	847 (51.15)*
西医干预	887 (92.78)	487 (57.50)*
中断透析	136 (14.23)	87 (10.27)*
未完成设定超滤量	113 (11.82)	63 (7.44)*

注: 西医干预、中断透析、未完成设定超滤量比率是以IDH发生为分母的。

4. 透析充分性 见表4。透析充分性指标spKT/V和URR在两组治疗前后均达标, 且两组在治疗前后的差值无统计学意义。

5. 安全性 研究过程中无过敏、皮肤破溃等不良事件报告。

讨论

MHD患者常伴有口渴, 由于无尿、少尿及水摄入量的限制, MHD患者口渴症状无法以常规大量饮水的方式缓解, 因此, 成为目前临床常见而又棘手的实际问题。口渴的机制涉及神经反射、内分泌激素及心理等因素相关。本课题组前期研究^[10]和临床报道^[11]显示, 耳针压丸法可以安全有效地控制透析患者口渴症状。耳穴是机体信息的反应点和控制点, 耳针压丸法是在特定耳穴表面贴敷压丸的一种简易治疗方法, 原理是通过持续刺激耳部穴位, 阻断病理性冲动传入, 调节交感神经, 迷走神经, 对全身的脏腑起双重支配作用, 从而协调脏腑的功能活动。《耳针》云:“神经性多饮主穴: 内分泌、皮质下、神门、肾、渴点、脑点”。基于以上理论, 本研究取渴点、口、交感、内分泌、神门。渴点能生津止渴, 调控神经性多饮、口渴、口

干、烦渴、糖尿病、尿崩症等;口主治口腔及牙周疾患,调节口腔的异常感觉;交感治疗消化系统及自主功能紊乱;内分泌主治内分泌失调疾病;神门主治失眠、多梦、高血压和神经衰弱等病症。临床实践发现,渴点、口、交感、内分泌、神门配合治疗MHD患者口渴效果明显,其内在机制可能是通过神经内分泌机制调节口渴的异常感受。生脉散出自《医学启源》,方中人参甘温,补脾益肺,益元气,生津液,为君药。麦门冬甘、味苦、凉,养阴清热,润肺生津,清心除烦,为臣药。人参麦冬合用,则益气养阴功效益彰。五味子酸、温,生津止渴,滋肾,敛肺为佐药。三药合用,一补一润一敛,达到益气生津、敛阴止汗之效。生脉胶囊是在“生脉散”基础上用现代科学技术研制成功的中药制剂,具有益气复脉、养阴生津的功效。MHD患者伴有口渴症状多属于气虚、阴虚或气阴两虚证型。生脉胶囊功能主治范围切合IDH的中医病机特点。本研究提示与对照组相比,耳针压丸法联合生脉胶囊治疗能有效缓解MHD患者口渴程度。

口渴引起MHD患者不自觉饮水过多,导致透析间期体重增加过多,透析超滤脱水量超滤量过大,引起有效循环量不足^[12],引起IDH发生;此外自主神经功能紊乱出现血管收缩反应不足,透析之前或在透析过程中大量进食刺激迷走神经引起有效血容量下降;心脏功能衰退血压调节能力下降;透析膜生物不相容性从而激活补体;透析液的成分、温度等因素也可以引起IDH的发生^[13]。本研究将降口渴和IDH的发生联合起来观察。本课题组前期研究表明,在合理的液体管理加血液透析治疗同时应用生脉注射液能有效地降低IDH的发生,又能避免出现因使用常规升压方法(如灌注0.9%氯化钠溶液、高张葡萄糖或应用多巴胺等药物)导致的心率增加和心肌耗氧量增加^[14]。临床实践提示,合理应用不同生脉剂型,配合西医控制透析IDH的方法,有助于血液透析及超滤顺利完成^[15]。临床研究表明,生脉胶囊可以通过改善心肌能量代谢缓解慢性心力衰竭患者病情^[16];生脉胶囊能够明显纠正尿毒症慢性心力衰竭患者的心脏功能,从而改善临床症状^[17]。动物实验表明,生脉胶囊可以抑制心肌细胞凋亡,能减轻慢性心力衰竭大鼠的心室重构^[18-19]。本研究结果表明,耳针压丸法联合生脉胶囊可以降低IDH的发生率,减少血液透析的中断次数,有利于超滤脱水目标的完成,从而改善IDH患者的临床症状。其内在机制可能是通过调节神经、内分泌及循环系统调节功能实现的。

耳针压丸治疗简便易行、有效,较艾灸更加方便操作,有助于MHD患者坚持治疗,因此,本研究将既往研究^[18,20]的艾灸联合生脉胶囊的治疗方案改进为耳针压丸法联合生脉胶囊;结合耳针压丸法治疗口渴和生脉胶囊降低IDH的发生,本研究创新性地将耳针压丸法和生脉胶囊联合改善MDH患者口渴和防治IDH,运用多中心、随机对照的方法评价该方案的疗效,研究结果表明,耳针压丸联合生脉胶囊方案可缓解MHD患者口渴症状;降低IDH的发生率,减少因IDH导致的西医干预次数和中断血液透析次数,有助于目标超滤脱水量的完成。本研究结果

为临床开展耳针压丸法联合生脉胶囊治疗透析患者口渴和低血压提供了依据,结合该方案简便易行特点,提示该临床技术方案适宜在MHD患者中推广应用,以提高患者生活质量。

参 考 文 献

- [1] Yang L Y, Yates P, Chin C C, et al. Effect of ace pressure on thirsty in hemodialysis patients. *Kidney Blood Pressures*, 2010, 33(1): 260-265
- [2] Ghaffar U, Easom A K. A quality improvement project: Strategies to reduce intradialytic hypotension in hemodialysis patients. *Nephrol News Issues*, 2015, 29(5): 30, 32, 34 passim
- [3] Stefánsson B V, Brunelli S M, Cabrera C, et al. Intradialytic hypotension and risk of cardiovascular disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9(12): 2124-2132
- [4] 张莉, 鄢艳, 杨柳, 等. 维持性血液透析患者透析充分性相关因素分析. *江西医药*, 2014, 49(9): 799-803
- [5] 王红, 邱模炎, 朱莉, 等. 生脉制剂防治血液透析中低血压的发生文献计量学分析. *中国中医基础医学杂志*, 2013, 14(2): 143-145
- [6] 朱莉, 邱模炎, 程爱华, 等. 灸药结合改善血透低血压患者生活质量的临床研究. *中华中医药杂志*, 2014, 29(3): 943-947
- [7] 张蕊, 钟剑, 王玫, 等. 耳针压丸联合枸杞子治疗血液透析患者口渴症的临床研究. *世界中医药*, 2014, 21(6): 750-753
- [8] 刘福生, 钟剑, 王玫, 等. 生脉胶囊联合艾灸治疗透析相关低血压的临床研究. *北京中医药大学学报(中医临床版)*, 2013, 20(5): 17-20
- [9] 陈香美. 血液净化标准操作规程. 北京: 人民军医出版社, 2010: 59-60
- [10] 林日阳. 耳穴贴压治疗维持性血液透析患者口渴症的研究. 北京: 北京中医药大学, 2008
- [11] 谢敏, 胡振奋. 耳穴治疗血液透析口渴患者90例及作用机理初探. *中国中医药科技*, 2012, 19(6): 538-539
- [12] 贾倩玥. 维持性血液透析相关低血压的原因分析及防治对策. *世界最新医学信息文摘*, 2016, 16(72): 119
- [13] 蔡砺, 左力. 血液透析中的低血压及其防治. *中国血液净化*, 2008, 7(1): 3-5
- [14] 曹钊, 肖永华, 韩玉磊, 等. 生脉注射液治疗血液透析低血压疗效观察. *中国临床医生杂志*, 2007, 35(5): 35-36
- [15] 王绍华, 邱模炎, 李葆青, 等. 邱模炎应用生脉不同剂型防治透析低血压的临床经验. *中华中医药杂志*, 2010, 25(4): 634-636
- [16] 闫西鹏, 刘小娟. 生脉胶囊与曲美他嗪对比辅治慢性心力衰竭的疗效观察. *中医临床研究*, 2013, 5(20): 7-9
- [17] 李有跃, 谭光林, 郭峰. 生脉胶囊治疗尿毒症慢性心力衰竭疗效观察. *西部医学*, 2015, 27(9): 1349-1351
- [18] 邓元江, 梁伟雄, 刘卫英, 等. 生脉胶囊对慢性心力衰竭大鼠心肌细胞凋亡的影响. *中国中医药信息杂志*, 2009, 16(4): 27-29
- [19] 邓元江, 梁伟雄, 刘卫英, 等. 生脉胶囊对慢性心力衰竭大鼠心肌MMP-3与TIMP-1的影响. *中华中医药杂志*, 2008, 23(11): 1005-1008
- [20] 刘鹏, 邱模炎, 王红, 等. 灸药结合防治血液透析中低血压(厥脱证)的临床研究. *中华中医药杂志*, 2014, 29(2): 553-557

(收稿日期: 2017年7月18日)